

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
14. Oktober 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/087181 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 35/78, A61P 37/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2004/003401

(22) Internationales Anmeldedatum: 31. März 2004 (31.03.2004)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 103 15 025.0 2. April 2003 (02.04.2003) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BIOPLANTA ARZNEIMITTEL GMBH [DE/DE]; Bahnhofstrasse 5, 76275 Ettlingen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): STUMPF, Karl-Heinz [DE/DE]; Fuchsbau 27, 76228 Karlsruhe (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KOCH, Egon [DE/DE]; Am Giessbach 11a, 76229 Karlsruhe (DE).

(74) Anwalt: ADAM, Holger; Kraus & Weisert, Thomas-Wimmer-Ring 15, 80539 Munich (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

WO 2004/087181 A2

(54) Title: ACTIVE INGREDIENT COMBINATIONS OF PLANT OILS CONTAINING ω 3-FATTY ACIDS AND PLANT EXTRACTS CONTAINING POLYPHENOLS AND THE USE THEREOF

(54) Bezeichnung: WIRKSTOFFKOMBINATION VON ω 3-FETTSÄUREHALTIGEN ÖLEN MIT POLYPHENOLHALTIGEN PFLANZENEXTRAKTEN UND DEREN VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to active ingredient combinations of oils containing ω 3-fatty acids and plant extracts containing polyphenols and the use thereof for the treatment of inflammatory and/or immunological and metabolic diseases and other ailments.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffkombinationen von ω 3-fettsäurehaltigen Ölen mit polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten und deren Verwendung zur Behandlung entzündlicher und/oder immunologischer und metabolischer Erkrankungen sowie anderer Leiden.

Wirkstoffkombination von ω 3-fettsäurehaltigen Ölen mit polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten und deren Verwendung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft Wirkstoffkombinationen von ω 3-fettsäurehaltigen Ölen mit polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten und deren Verwendung zur Behandlung entzündlicher und/oder immunologischer und metabolischer Erkrankungen sowie anderer Leiden:

Zahlreiche experimentelle und klinische Studien belegen, dass ω 3-Fettsäuren den Krankheitsprozess bei chronischen entzündlichen und/oder immunologischen Erkrankungen, wie z. B. Atherosklerose, koronarer Herzerkrankung, rheumatoider Arthritis, Psoriasis etc. günstig beeinflussen. Außerdem wird berichtet, dass diese Fettsäuren über präventive und protektive Effekte bei Fettstoffwechselstörungen oder Diabetes verfügen und deshalb zur Behandlung von vaskulären und neurologischen Störungen, wie sie bei diesen Erkrankungen auftreten, geeignet sind. Bei einem Mangel von ω 3-Fettsäuren in der Nahrung wurden visuelle und zentralnervöse Störungen sowie hämorrhagische Dermatitis, Wachstumsstörungen und eine verzögerte Wundheilung beobachtet. Da der Säugerorganismus nicht in der Lage ist, diese Verbindungen selbst zu synthetisieren, ist er auf die Zufuhr mit der Nahrung angewiesen.

Die beobachteten günstigen Effekte von ω 3-Fettsäuren werden damit erklärt, dass diese Substanzen die Bildung von proinflammatorischen Prostaglandinen und Leukotrienen aus Arachidonsäure verhindern, indem sie diese Fettsäure aus ihrer Bindung in der SN2-Position von Phospholipiden der Zellmembranen verdrängen.

Mehrfach ungesättigte Fettsäuren wie z. B. α -Linolensäure, Eikosapentaensäure oder Docosahexaensäure sind extrem oxidationsempfindlich. Die Inkorporation

solcher Fettsäuren oder ihrer Folgeprodukte in zellulären Membranen erhöht deshalb den Bedarf des Organismus an Antioxidantien.

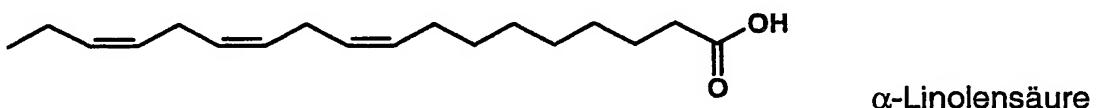
Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass der Verzehr von polyphenolreichen Lebensmitteln mit einer verringerten Rate von kardiovaskulären Erkrankungen, 5 Krebs, Osteoporose, Tumorleiden etc. verbunden ist. Die Bezeichnung Polyphe-
nole umfasst einfache Phenolcarbonsäuren wie z. B. Gentisinsäure, Protocate-
chusäure, Gallussäure oder Kaffeesäure, weiterhin Flavone wie z. B. Kämpferol,
Quercetin, Myricetin, Isorhamnetin, Naringenin, 6-Prenylnaringenin, 8-Prenylna-
ringenin, Isoxanthohumol und deren Glykoside, Chalkone wie z. B. Xanthohumol,
10 Isoflavone wie z. B. Daidzein und Genistein, Anthocyane wie z. B. Pelargonidin,
Cyanidin, Malvidin oder Delphinidin, Gerbstoffe wie z. B. Catechin und Epicate-
chin, deren Oligomere und Polymere sowie Lignane. Alle diese Verbindungen sind
reduzierende Agentien und tragen zusammen mit anderen antioxidativen Sub-
stanzen, z. B. Vitamin C und E, zum Schutz des Körpers gegen oxidativen Stress
15 bei. Mit oxidativem Stress wird ein Zustand im Körper bezeichnet, bei dem die
Bildung von Oxidantien und freien Radikalen die Fähigkeit des Körpers übersteigt,
diese Stoffe zu inaktivieren. Als Folge kommt es zu Schädigungen von Proteinen,
DNA und Lipiden sowie von Zellmembranen und anderen Strukturelementen. Es
ist heute allgemein akzeptiert, dass Oxidationsprodukte an der Entstehung
20 verbreiteter Erkrankungen wie Atherosklerose, chronischen Entzündungen, Krebs
oder Diabetes beteiligt sind und den Alterungsprozess beschleunigen. Die Menge
freier Radikale hängt vom Lebensstil (Ernährung, Rauchen, Bewegung) ab und
wird durch gleichzeitig bestehende Erkrankungen beeinflusst (z. B. Hypercholeste-
rinämie, Diabetes). Eine besonders reiche Quelle von Sauerstoffradikalen sind z.
25 B. neutrophile Granulozyten, die diese Verbindungen bei Entzündungsreaktionen
freisetzen. Da endogen gebildete antioxidativ wirkende Moleküle bzw. Enzyme in
ihrer Konzentration oder Aktivität nicht durch exogene Maßnahmen beeinflusst
werden können, kommt der Zufuhr von Antioxidantien über die Ernährung eine
entscheidende Bedeutung zu.

30 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, Mittel zur Prävention und Behandlung
entzündlicher und immunologischer Erkrankungen sowie von Tumorleiden bereit-
zustellen.

Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Wirkstoffkombination, umfassend mindestens ein $\omega 3$ -fettsäurehaltiges Öl und mindestens einen polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt, wobei diese gleichzeitig einen Mangel an $\omega 3$ -Fettsäuren und an antioxidativen Polyphenolen ausgleicht, einem solchen Mangel vorbeugt oder einen erhöhten Bedarf dieser Substanzen bei entzündlichen und/oder immunologischen sowie metabolischen Erkrankungen und Tumorleiden abdeckt.

Diese Wirkstoffkombination wirkt durch die Hemmung der Produktion von proinflammatorischen Eicosanoiden und der Neutralisation von freien Radikalen gleichzeitig zwei wichtigen an der Pathogenese von Entzündungsreaktionen und Stoffwechselerkrankungen beteiligten Faktoren entgegen. Außerdem hat sie den Vorteil, dass die oxidationsempfindlichen $\omega 3$ -Fettsäuren durch die antioxidative Wirkung der Polyphenole und/oder Vitamine sowohl bei der Lagerung als auch nach der Inkorporation in Zellmembranen vor einer Degradation geschützt werden.

Eine bevorzugte $\omega 3$ -Fettsäure ist α -Linolensäure, die beispielsweise zu etwa 50 – 60 % im Öl aus den Samen von *Perilla frutescens* (Perillaöl) enthalten ist. Aus diesem Grund ist Perillaöl ein bevorzugtes $\omega 3$ -fettsäurehaltiges Öl. Weitere Beispiele von geeigneten Ölen umfassen Borretschöl, Nachtkerzensamenöl, Fischöl, Johannisbeer kernöl und Leinöl.



Bevorzugte polyphenolhaltige Pflanzenextrakte sind Extrakte aus *Aspalathus linearis*, *Crataegus*-Arten, *Ginkgo biloba*, *Humulus lupulus*, *Hypericum perforatum*, *Paullinia cupana*, *Rubus fruticosus*, *Rubus idaeus*, *Tabebuia avellanedae*, *Theobroma cacao*, *Vaccinium myrtillus* und *Vitis vinifera*. Die Erfindung ist jedoch nicht auf die genannten Pflanzen beschränkt. Der polyphenolhaltige Pflanzenextrakt enthält vorzugsweise mindestens 15 Gw.% Polyphenole, bezogen auf den Trockenextrakt.

Bevorzugt sind Wirkstoffkombinationen, die eine der nachfolgenden Kombinationen enthalten: Extrakt aus *Vitis vinifera* und Perillasamenöl, Extrakt aus *Vaccinium*

myrtillus und Leinöl, Extrakt aus Ginkgo biloba und Leinöl, Extrakt aus Crataegus und Borretschöl, Extrakt aus Aspalathus linearis und Borretschöl, Extrakt aus Theobroma cacao und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus Tabebuia avellanedae und Nachtkerzensamenöl, Extrakt aus Hypericum perforatum und Fischöl, Extrakt aus Humulus lupulus und Fischöl, Extrakt aus Paullinia cupana und Johannisbeer-kernöl, Extrakt aus Rubus idaeus und Johannisbeer-kernöl, Extrakt aus Rubus fructicosus und Perillasamenöl, Extrakt aus Aspalathus linearis und Perillasamenöl sowie Extrakt aus Humulus lupulus und Perillasamenöl.

Die Extrakte können nach an sich bekannten Herstellungsverfahren in variabler Zusammensetzung mit Lösungsmitteln wie z. B. Wasser, Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Aceton, etc und Gemischen davon bei Temperaturen von Raumtemperaturen bis 100°C unter gelinder bis heftiger Durchmischung oder durch Perkolation innerhalb von 10 Min. bis 24 Std. unter Normaldruck oder erhöhtem Druck erhalten werden. Zur Anreicherung von wirksamkeitsrelevanten Komponenten können weitere Konzentrierungsschritte durchgeführt werden, wie z. B. Flüssig-Flüssig-Verteilung mit z. B. 1-Butanol/Wasser oder Ethylacetat/Wasser, Adsorption-Desorption an Ionenaustauscher, LH20, HP20 und andere Harze oder chromatographische Abtrennungen über RP18, Kieselgel, etc. Die Weiterverarbeitung zu Trockenextrakten erfolgt nach an sich bekannten Verfahren durch Abziehen des Lösungsmittels bei erhöhter Temperatur und/oder reduziertem Druck.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können zur Behandlung, zur Unterstützung der Behandlung oder zur Prophylaxe von entzündlichen und/oder immunologischen sowie metabolischen Erkrankungen und anderer Leiden, wie z. B. rheumatoider Arthritis, Polyarthritis, Synovitis, Akne, Neurodermitis, Psoriasis, Asthma, Heuschnupfen, Atherosklerose, koronarer Herzerkrankungen oder Herzrhythmusstörungen, von chronischen Darmerkrankungen, wie z. B. ulzerative Colitis oder Crohnsche Krankheit, sowie von Polyneuropathien, Retinopathien, cerebralen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen, wie z. B. Depression, Schizophrenie, bipolare Disorder, und von Tumorerkrankungen eingesetzt werden. Dabei ist diese Liste der Erkrankungen, deren Entstehung und Verlauf durch die Verwendung der erfindungsgemäßen Kombination von ω3-fettsäurehaltigem Öl mit polyphenolhaltigen Pflanzenextrak-

ten günstig beeinflusst werden kann, aber nicht als erschöpfend anzusehen. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination kann in Form eines diätetischen Nahrungsmitteis oder Arzneimittels vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen werden bevorzugt im Rahmen einer bilanzierten Diät verabreicht. Den Wirkstoffkombinationen können zusätzliche Komponenten wie z. B. Vitamin C und/oder E zugesetzt werden, um auch deren Mangel auszugleichen oder deren erhöhten Bedarf sicherzustellen.

Als fließfähige Mischungen meist pulverförmiger Pflanzenextrakte mit lipophilen Pflanzenölen sind die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen gut zur Abfüllung in Kapseln geeignet. Gegebenenfalls können weitere Stoffe wie z. B. partiell oder vollständig hydrierte Pflanzenöle, Bienenwachs, Lecithin, Neutralöl, Hartfett und hochdisperses Siliciumdioxid zur Kapselfüllmasse hinzugefügt werden, um die Konsistenz der Mischungen einzustellen und eine Entmischung von flüssiger Komponente und festem Pflanzenextrakt zu verhindern. Um die Auflösung des aus der Kapsel freigesetzten Kapselinhaltens zu beschleunigen, können auch amphiphile, oberflächenaktive Substanzen und Emulgatoren wie z. B. Sorbitanmonooleat zugefügt werden.

Beispiele

Der Pflanzenextrakt wird mit dem Öl (beide gemäß nachstehender Tabelle) gemischt und die erhaltene fließfähige Suspension wird mit einem geeigneten Verfahren in Kapseln abgefüllt.

Beispiel 1

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus <i>Vitis vinifera</i>	100,0
2	Perillasamenöl	450,0

Beispiel 2

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Vaccinium myrtillus	100,0
2	Leinöl	450,0

Beispiel 3

	Bestandteile	mg/Kapselfüllung
1	Extrakt aus Ginkgo biloba	100,0
2	Leinöl	450,0

5

Die in den vorausgehenden Beispielen beschriebenen Kombinationen von $\omega 3$ -fettsäurehaltigen Ölen und polyphenolhaltigen Pflanzenextrakten zeichnen sich dadurch aus, dass sie die Synthese von proinflammatorischen Eicosanoiden und die Neutralisation von freien Radikalen hemmen. Außerdem haben sie den Vorteil, dass die oxidationsempfindlichen $\omega 3$ -Fettsäuren durch die antioxidative Wirkung der Polyphenole sowohl bei der Lagerung als auch nach der Inkorporation in Zellmembranen vor einer Degradation geschützt werden.

10

Ansprüche

1. Wirkstoffkombination, umfassend mindestens ein $\omega 3$ -fettsäurehaltiges Öl und mindestens einen polyphenolhaltigen Pflanzenextrakt.
2. Wirkstoffkombination nach Anspruch 1, wobei das $\omega 3$ -fettsäurehaltige Öl α -Linolensäure enthält.
3. Wirkstoffkombination nach Anspruch 2, wobei das $\omega 3$ -fettsäurehaltige Öl ausgewählt ist aus der Gruppe umfassend Perillasamenöl, Borretschöl, Nachtkerzensamenöl, Fischöl, Leinöl und Johannisbeerkernöl.
4. Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der polyphenolhaltige Pflanzenextrakt mindestens 15 Gw.-% Polyphenole, bezogen auf den Trockenextrakt, enthält.
5. Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei der polyphenolhaltige Pflanzenextrakt ein Extrakt aus Aspalathus linearis, Crataegus-Arten, Ginkgo biloba, Humulus lupulus, Hypericum perforatum, Paullinia cupana, Rubus fruticosus, Rubus idaeus, Tabebuia avellanedae, Theobroma cacao, Vaccinium myrtillus oder Vitis vinifera ist.
6. Verwendung von Wirkstoffkombinationen nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung, zur Unterstützung der Behandlung oder zur Prophylaxe von entzündlichen und/oder immunologischen sowie metabolischen Erkrankungen und anderer Leiden, ausgewählt aus der Gruppe umfassend chronische Darmerkrankungen, Polyneuropathien, Retinopathien, cerebrale und periphere arterielle Durchblutungsstörungen, psychiatrische Erkrankungen und Tumorerkrankungen.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die entzündlichen und/oder immunologischen sowie metabolischen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend rheumatoide Arthritis, Polyarthritis, Synovitis, Akne, Neurodermitis, Psoriasis, Asthma, Heuschnupfen, Atherosklerose, koronare Herzerkrankungen und Herzrhythmusstörungen.

8. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die chronischen Darmerkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend ulzerative Colitis und Crohnsche Krankheit.
- 5 9. Verwendung nach Anspruch 6, wobei die psychiatrischen Erkrankungen ausgewählt sind aus der Gruppe umfassend Depression, Schizophrenie und bipolare Disorder.
- 10 10. Diätetisches Nahrungsmittel oder Arzneimittel, enthaltend die Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Behandlung oder zur Unterstützung der Behandlung von entzündlichen oder immunologischen Erkrankungen, von chronischen Darmerkrankungen sowie von Polyneuropathien, Retinopathien, cerebralen und peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen, psychiatrischen Erkrankungen und von Tumorerkrankungen.
- 15 11. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von entzündlichen und/oder immunologischen sowie metabolischen Erkrankungen und anderer Leiden, ausgewählt aus der Gruppe umfassend chronische Darmerkrankungen sowie Polyneuropathien, Retinopathien, cerebrale und periphere arterielle Durchblutungsstörungen, psychiatrische Erkrankungen und Tumorleiden.
- 20 12. Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines diätetischen Nahrungsmittels zur Behandlung oder zur Unterstützung der Behandlung von entzündlichen und/oder immunologischen und metabolischen Erkrankungen sowie anderer Leiden, ausgewählt aus der Gruppe umfassend chronische Darmerkrankungen sowie Polyneuropathien, Retinopathien, cerebrale und periphere arterielle Durchblutungsstörungen, psychiatrische Erkrankungen und Tumorleiden.
- 25 13. Zubereitung, umfassend eine Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5 und geeignete Hilfsstoffe als orale Darreichungsform.